

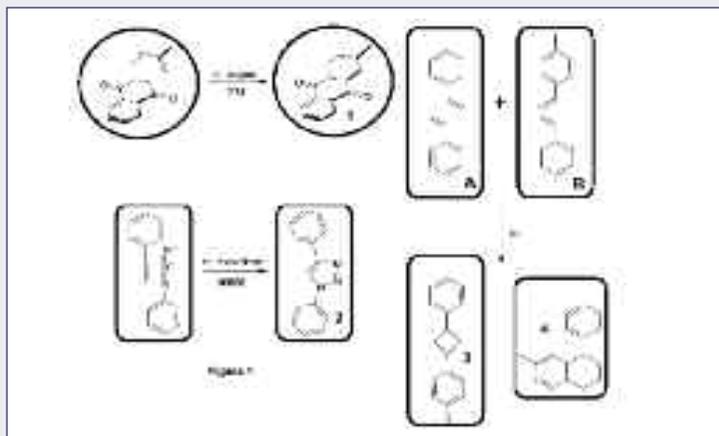


HIGHLIGHTS TECNOLOGIE INNOVATIVE

a cura di Pierfausto Seneci - Dipartimento di Chimica organica - Università di Milano

I lettori più fedeli di questa Rubrica avranno notato una deriva verso contributi mono-settoriali che forniscono un aggiornamento su aree di interesse per le tecnologie chimiche. È mia intenzione continuare in questa direzione, senza però rinunciare (ad esempio stavolta) a contributi centrati su pubblicazioni recenti e senza attinenza fra loro.

Una recente review (M. Yoshizawa *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 3418) tratta di “molecular flasks”, cioè della più piccola versione immaginabile di un reattore di reazione. Gli autori mostrano come l'aumento della concentrazione locale dei reagenti all'interno del reattore molecolare e l'orientazione stabilizzata dei reagenti in conformazioni preorganizzate (a volte instabili in condizioni classiche) influenzino positivamente la reattività dei partner di reazione. Per quanto riguarda le strutture complesse dei reattori molecolari (divisi in reattori ad interazioni di coordinazione, reattori a legami idrogeno e reattori ad interazioni idrofobiche) vi rimando al lavoro originale; alcuni esempi di reazione trattati sono invece riportati in Fig. 1.



La reazione di Diels-Alder tra l'1,4-naftochinone e il 2-metilbutadiene a dare il sistema triciclico **1** è accelerata 113 volte dalla presenza di un reattore molecolare di natura organometallica, che instaura interazioni di coordinazione con i reagenti; la ciclizzazione 1,3-dipolare fra l'azidobenzene e il fenilacetilene viene accelerata 30.000 volte da un reattore molecolare a legami ad idrogeno, e procede in maniera regioselectiva a dare l'isomero 1,4 **2** (nessuna traccia dell'isomero 1,2); la dimerizzazione fotochimica del 4-metilstirene in un reattore molecolare ad interazioni idrofobiche produce una miscela 55/45 di due prodotti **3** e **4**, derivanti rispettivamente dall'orientazione **A** e **B** di due molecole di 4-metilstirene nel reattore molecolare (Fig. 1).

Parliamo ora di SAR, o QSAR. Ogni ricercatore genera e poi utilizza relazioni struttura-attività più o meno raffinate, come risultato di metodologie utilizzate nel saggiare l'attività di composti a potenziale effetto biologico, per selezionare fra essi i più promettenti e per disegnarne razionalmente di ancora migliori. Terry Kenakin di GSK ha recentemente pubblicato una review intrigante (*ACS Chemical Biology*, 2009, **4**, 249) in cui la correlazione fra effetto biologico e struttura/proprietà chimiche di una serie di composti è ricondotta a quattro parametri principali: affinità, efficacia, interazio-

ne di legame (ortosterica od allosterica) e costante di dissociazione.

Consiglio a tutti una lettura di questo breve lavoro. Fra i punti che trovo più rilevanti: una trattazione chiara della natura di antagonisti/affinità e di agonisti/efficacia, che illustra i rischi corsi nell'interpretare dati di efficacia di composti usando parametri non appropriati e senza considerare le loro proprietà (a volte anche radicalmente diverse) in tessuti diversi; una chiara disquisizione sui vantaggi (molti) e i rischi (pochi) nel lavorare su un inibitore allosterico (che si lega ad un sito di legame diverso da quello del substrato naturale del target biologico), invece che su uno ortosterico (che si lega in maniera mutualmente esclusiva con il substrato naturale allo stesso sito); e l'impatto enorme che ha la cinetica di dissociazione di un inibitore dal sito di legame nel renderlo più o meno drug-like (fino a permettere, per composti a lenta dissociazione, una farmacocinetica poco favorevole, solitamente considerata come uno scoglio insormontabile allo sviluppo farmaceutico di un composto).

Per finire, parliamo di prodotti naturali. Negli ultimi anni si è tornati ad apprezzare questa fonte di diversità chimica “complessa” ed “imprevedibile” ad alto potenziale biologico, e si cerca di assemblare collezioni di composti di origine naturale, o ad essi ispirati, per progetti di scoperta (lead discovery) o di ottimizzazione strutturale (lead optimization) di composti attivi. Il prof. H. Waldmann del Max-Planck Institute di Dortmund ha pubblicato una review (*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 3224) sulla sintesi di librerie di analoghi di prodotti naturali ottenuti per decorazione di nuclei strutturali propri del composto attivo originale, o per sintesi totale ispirata dalla struttura dello stesso composto attivo. In Fig. 2 sono riportate le strutture di alcune librerie e dei prodotti naturali che ne hanno fornito il razionale biologico.

Sebbene sia evidente nella maggior parte dei casi lo sforzo sintetico necessario a realizzare la sintesi delle librerie riportate in Fig. 2 e di tutte le (molte) altre citate nel lavoro, la loro utilità (e, più in generale, l'utilità della sintesi ad alto throughput) nell'estrarre rapidamente tutto il potenziale farmaceutico dalle strutture complesse di nuovi prodotti naturali non può essere nascosta.

Anche di questo ripareremo in futuro, ovviamente...

